

# مطالعه سطح سرمی Angiopoietin-like protein 4 در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با توده بدنی نرمال

دکتر الهام رحمانی<sup>۱</sup>، دکتر صمد اکبرزاده<sup>۲</sup>، عبدالله نظری<sup>۳</sup>، دکتر نیلوفر معتمد<sup>۴</sup>، ثریا قدرتی<sup>۵</sup>، آناهیتا عباسی فرد<sup>۶</sup>، مرضیه ظهراپی<sup>۷\*</sup>

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.
۲. دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.
۴. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.
۵. کارشناس علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.
۶. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.
۷. کارشناس ارشد فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات طب گرمسیری خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۰

## خلاصه

**مقدمه:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک بیماری اندوکراین پیچیده در زنان می باشد و تقریباً ۷۵٪ از زنان PCOS دچار افزایش وزن هستند. Angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) مهارکننده قوی آنزیم لیپوپروتئین لیپاز (LPL) می باشد. این پروتئین تعیین کننده غلظت و کلیانس تری گلیسرید پلاسما می باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی ANGPTL4 در زنان PCOS با شاخص توده بدنی نرمال انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۴۷ زن مراجعه کننده به درمانگاه ابوالفضل وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شد. در این مطالعه ۲۵ زن PCOS به روش غیراحتمالی آسان و بر اساس معیارهای تشخیصی روتردام (۲۰۰۳) به عنوان گروه مورد و ۲۲ زن سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. سطح سرمی تمام هورمون ها به کمک تکنیک الایزا و پارامترهای بیوشیمیایی نیز به کمک اتوآنالیزر اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های تی مستقل، من ویتنی و رگرسیون خطی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** نتایج این مطالعه افزایش معناداری در میزان LH ( $p=0/003$ )، LH/FSH ( $p=0/007$ )، FBS ( $p=0/03$ )، تستوسترون ( $p=0/02$ ) و پرولاکتین ( $p=0/005$ ) در گروه مورد نشان داد. تفاوت معناداری در میزان ANGPTL4، انسولین، HOMA-IR، لیپوپروتئین های با چگالی پایین (LDL)، HDL، HOMA-B و کراتینین در گروه مورد نسبت به گروه شاهد مشاهده نشد. ارتباط معکوس و معناداری بین سطح سرمی ANGPTL4 با لگاریتم انسولین ( $p=0/002$ )، FBS ( $p=0/006$ )، لگاریتم HOMA-IR ( $p=0/001$ ) و شاخص توده بدنی ( $p=0/03$ ) وجود داشت، اما ارتباطی بین ANGPTL4 و پارامترهای لیپیدی مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** در مطالعه حاضر تفاوت معناداری در سطح سرمی ANGPTL4 در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک با توده بدنی نرمال در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد.

**کلمات کلیدی:** آنزیم لیپوپروتئین لیپاز، سندرم تخمدان پلی کیستیک، شاخص توده بدنی نرمال، Angiopoietin-like protein4

\* نویسنده مسئول مکاتبات: مرضیه ظهراپی؛ مرکز تحقیقات طب گرمسیری خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۳۳۴۶۴۱۷؛ پست الکترونیک: zohrabimarzieh@yahoo.com

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک، یک اختلال اندوکراین پیچیده است که تقریباً ۷۵٪ از زنان با تخمدان پلی کیستیک دچار افزایش وزن هستند و چاقی مرکزی در زنان با تخمدان پلی کیستیک با وزن نرمال و چاق هر دو مشاهده می شود (۱، ۲). تشخیص تخمدان پلی کیستیک بر اساس معیارهای تشخیصی روتردام (۲۰۰۳) می باشد (۳) که بر اساس این معیارها، افراد مبتلا به تخمدان پلی کیستیک باید ۲ معیار از ۳ معیار را نشان دهند که این معیارها شامل: عدم تخمک گذاری و یا تخمک گذاری کم، هیپرآندروژنیسم به صورت بالینی و یا بالینی و یا مشاهده تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی می باشد (۳). علل ایجاد بیماری تخمدان پلی کیستیک هنوز به طور کامل شناخته نشده است و این سندرم یک بیماری چند فاکتوری با ناهنجاری های ژنتیکی، متابولیک، درون ریز و محیطی می باشد (۴). بیماری تخمدان پلی کیستیک با مقاومت به انسولین، اختلال در عملکرد سلول های بتا، اختلال در تحمل گلوکز، دیابت نوع دوم، ترشح بیش از حد آندروژن ها، دیس لیپیدمی و چاقی احشایی شناخته می شود (۵، ۶). مطالعات نشان می دهند که چاقی در بیش از نصف زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک شایع می باشد (۷، ۸). بافت های چربی سیتوکین ها و ادیپوکین های فعالی ترشح می کنند که یکی از این ادیپوکین های جدید، ANGPTL4<sup>۱</sup> می باشد که در متابولیسم لیپیدها درگیر است و به طور متداول در بافت های چربی و کبد ترشح می گردد (۹). این فاکتور متابولیسم لیپیدها را از طریق مهار فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و تحریک لیپولیز مربوط به بافت چربی سفید تنظیم می کند که نتیجه آن، افزایش غلظت تری گلیسرید و اسید چرب پلاسما است (۹). ANGPTL4 از نظر فیزیکی در ارتباط با لیپوپروتئین ها است و در صورت بیان آن در سطح فیزیولوژیک، تعیین کننده مهم غلظت و کلیرانس تری گلیسرید پلاسما است (۱۰). مطالعات نشان می دهد که ANGPTL4 علاوه بر عملکردش در شرایط نرمال فیزیولوژی، به نظر می رسد نقش مهمی در سندرم

متابولیک و دیابت نوع دوم ایفا می کند که هر دو حالت مربوط به افزایش سطح تری گلیسرید پلاسما<sup>۲</sup> و اسیدهای چرب آزاد است که منجر به اختلال در متابولیسم لیپیدها<sup>۳</sup> و تقویت اکسیداتیو اسیدهای چرب<sup>۴</sup> می گردد (۱۱-۱۳). تحقیقات نشان می دهد که در شرایط فیزیولوژیک بعد از دریافت غذا، انسولین باعث سرکوب تولید ANGPTL4 می گردد که این در واقع نقش مهمی در کلیرانس و ذخیره لیپوپروتئین های غنی از تری گلیسرید دارد و اما در شرایط ناشتا، ANGPTL4 از طریق تحریک لیپولیز بافت چربی و کاهش کلیرانس تری گلیسرید، زمینه را برای تأمین سوخت فراهم می کند (۱۴، ۱۵). اما از سویی دیگر تحقیقات نشان می دهد که به دنبال تزریق داخل وریدی، امولسیون از لیپیدهایی با اسیدهای چرب غیر اشباع باعث از بین رفتن اثر انسولین در کاهش میزان ANGPTL4 می گردد، بنابراین می توان گفت که اسیدهای چرب لیپیدها احتمالاً می تواند تنظیم کننده مهم غلظت پلاسمایی ANGPTL4 باشد (۱۶، ۱۷). از آنجایی که بر اساس مطالعات پیشین، مقاومت به انسولین و چاقی مرکزی در زنان با تخمدان پلی کیستیک با افزایش فعالیت التهابی و ترشح ادیپوکین ها، اینترلوکین ها و سیتوکین ها همراه است (۱۸)، مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی ANGPTL4 در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با شاخص توده بدنی نرمال انجام شد.

## روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۴۷ زن مراجعه کننده به درمانگاه ابوالفضل وابسته به در دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شد. در این مطالعه حجم نمونه با توجه به مطالعه جردما و همکاران (۲۰۱۴) (۱۹) و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ و به کمک نرم افزار Gpower 3.1 و میانگین و انحراف معیار سطح ANGPTL4 در گروه شاهد به میزان  $3/7 \pm 2$  و در گروه مورد به میزان  $6 \pm 3/2$

<sup>2</sup> hypertriglyceridemia<sup>3</sup> dyslipidemia<sup>4</sup> fatty acid oxidative metabolism<sup>1</sup> Angiopoietin-like protein 4

با استفاده از فرمول فریدوالد<sup>۱</sup> به دست آمد (۲۰).  
 سطح‌های سرمی انسولین و ANGPTL4 (Crystal  
 day, China) به کمک تکنیک الایزا (Dynex  
 technologies 2cxb3510, USA) اندازه‌گیری شد  
 و سایر هورمون‌ها نیز با استفاده از کیت‌های معتبر الایزا  
 اندازه‌گیری شدند و ارزیابی مدل هومئوستاز برای  
 مقاومت به انسولین (HOMA.IR)<sup>۲</sup> و ارزیابی مدل  
 هومئوستاز برای عملکرد سلول بتا (HOMA.B)<sup>۳</sup> با  
 استفاده از فرمول‌های زیر محاسبه گردید (۲۱، ۲۲).

HOMA.IR بدین صورت محاسبه گردید:

$$\text{HOMA.IR} = \frac{\text{Fasting Insulin} \left( \mu \frac{\text{Iu}}{\text{ml}} \right) * \text{Fasting Glucose} (\text{mg/dl})}{405}$$

HOMA.B بدین صورت محاسبه گردید:

$$\text{HOMA.B} = \frac{\text{Fasting Insulin} \left( \mu \frac{\text{Iu}}{\text{ml}} \right) * 360}{\text{Fasting Glucose} \left( \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) - 63}$$

از نظر ملاحظات اخلاقی، این تحقیق توسط کمیته  
 اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر با کد اخلاق  
 IR.BPUMS.REC.1395.131 به تصویب رسید و  
 فرم رضایت‌نامه توسط تمامی شرکت‌کنندگان تکمیل  
 گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار  
 آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. برای مقایسه  
 متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون تی مستقل و  
 من‌ویتنی شد. با توجه به این که متغیرهای سن، دور  
 باسن، تری‌گلیسرید، HDL، کراتینین و قندخون ناشتا  
 از توزیع نرمال برخوردار نبودند، لذا برای مقایسه این  
 متغیرها بین دو گروه از آزمون غیر پارامتری من‌ویتنی  
 استفاده شد. به علاوه در مورد متغیرهای انسولین و  
 HOMA IR که علاوه بر نرمال نبودن توزیع، فرض  
 برابر بودن واریانس‌ها نیز صدق نمی‌کرد، از لگاریتم آنها  
 که از توزیع نرمال برخوردار بود، استفاده شد. همچنین  
 برای مقایسه ارتباط سطح سرمی متغیرهای مختلف با  
 ANGPTL4 از آزمون رگرسیون خطی استفاده شد.  
 میزان p کمتر از ۰/۰۵ معناداری در نظر گرفته شد.

نانوگرم در میلی‌لیتر، ۲۳ نفر در هر گروه تعیین شد که  
 با در نظر گرفتن ۱۰٪ ریزش در نمونه‌ها، در نهایت حجم  
 نمونه در هر گروه ۲۵ نفر در نظر گرفته شد.

در گروه مورد ۲۵ زن مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک  
 مراجعه‌کننده به درمانگاه ابوالفضل بوشهر به روش غیر  
 احتمالی آسان برای مطالعه انتخاب شدند. در گروه مورد،  
 معیارهای ورودی بر اساس معیارهای تشخیصی روتردام  
 (۲۰۰۳) بود که زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک باید  
 ۲ معیار از ۳ معیار را داشته باشند (عدم تخمک‌گذاری و  
 یا تخمک‌گذاری کم، هیپرآندروژنیسم به صورت بالینی و  
 یا بالینی و یا مشاهده تخمدان پلی‌کیستیک در  
 سونوگرافی) (۳). گروه شاهد شامل ۲۲ زنان  
 مراجعه‌کننده به درمانگاه ابوالفضل و دارای معیارهای:  
 عادت ماهیانه منظم با سونوگرافی لگنی نرمال، بدون  
 سابقه آکنه، هیپرسوتیسم و ناباروری بودند. هر دو گروه از  
 نظر شاخص توده بدنی (کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر  
 مربع) و سن (کمتر از ۴۰ سال) با هم مطابقت داشتند.  
 در این مطالعه تمامی زنان دارای بیماری‌های تیروئید،  
 نئوپلاسم، بیماری قلبی - عروقی، دیابت، هیپرتانسیون و  
 اختلالات کلیوی از مطالعه خارج شدند و تمامی افراد مورد  
 مطالعه حداقل برای ۳ ماه داروهای پیشگیری از بارداری،  
 گلوکوکورتیکوئیدها، داروهای محرک تخمک‌گذاری،  
 داروهای ضد دیابت، ضد چاقی، ضد فشارخون، استروژنیک  
 و آنتی‌آندروژن‌ها را مصرف نکرده بودند.

در این مطالعه خون‌گیری از روز اول تا چهارم قاعدگی و  
 بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه بین ساعت ۸-۹ صبح  
 انجام شد. سرم خون بعد از سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها با  
 دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه در ۴ °C به دست آمد و  
 سپس نمونه‌ها در ۸۰ °C - فریز شدند. اندازه‌گیری  
 پارامترها در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی  
 بوشهر انجام شد. پارامترهای آنتروپومتریک شامل قد،  
 وزن، سن، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن  
 از طریق پرسشنامه تهیه گردید. پارامترهای بیوشیمیایی  
 شامل تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL، کراتینین و  
 گلوکز با استفاده از کیت‌های معتبر پارس آزمون و به  
 کمک اتوانالیزر Selectra E (Vital scientific) و  
 LDL (N.V, Netherland) اندازه‌گیری شدند. سطح

<sup>1</sup> Friedewald

<sup>2</sup> homeostasis model assessments for insulin resistance

<sup>3</sup> homeostasis model assessments for B cell function

## یافته‌ها

(WHR) و نسبت دور کمر به باسن ( $p=0/73$ )

( $p=0/47$ ) میان دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

در این مطالعه تفاوت معناداری در مقادیر سن ( $p=0/1$ ),

وزن ( $p=0/57$ ), قد ( $p=0/18$ ), شاخص توده بدنی

جدول ۱- مقایسه شاخص‌های میانگین و انحراف معیار متغیرهای آنترئوپومتریک بین گروه شاهد و مورد

متغیر	گروه شاهد	گروه مورد	سطح معنی‌داری
سن (سال)	$29/38 \pm 8/33$	$25/84 \pm 6/05$	$**0/1$
وزن (کیلوگرم)	$62/76 \pm 15/79$	$65/08 \pm 11/34$	$*0/57$
قد (سانتی‌متر)	$161/24 \pm 4/87$	$158/92 \pm 6/51$	$*0/18$
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	$24/10 \pm 5/80$	$24/58 \pm 3/34$	$*0/73$
نسبت دور کمر به دور لگن	$0/81 \pm 0/07$	$0/81 \pm 0/06$	$**0/47$

\*آزمون تی مستقل، \*\*من ویتنی

پارامترهای لیپیدی شامل تری‌گلیسرید ( $p=0/22$ ), کلسترول ( $p=0/4$ ), HDL-C ( $p=0/95$ ) و LDL-C ( $p=0/45$ ) مشاهده نشد. همچنین تفاوت معناداری در مقادیر FSH ( $p=0/15$ ), HOMA-B ( $p=0/22$ ), DHEA ( $p=0/25$ ) و کراتینین ( $p=0/57$ ) میان دو گروه مورد و شاهد مشاهده نشد (جدول ۲).

افزایش معناداری در مقادیر قندخون ناشتا ( $p=0/03$ ), LH ( $p=0/03$ ), LH/FSH ( $p=0/07$ ), تستوسترون ( $p=0/02$ ) و پرولاکتین ( $p=0/05$ ) در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد (جدول ۲). در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معناداری در مقادیر لگاریتم انسولین ( $p=0/14$ ), لگاریتم HOMA-IR ( $p=0/83$ ) و ANGPTL4 ( $p=0/14$ ) مشاهده نشد. در مطالعه حاضر میان دو گروه تفاوت معناداری در

جدول ۲- مقایسه شاخص‌های میانگین و انحراف معیار متغیرهای سرمی بین گروه شاهد و مورد

متغیر	گروه شاهد	گروه مورد	سطح معنی‌داری
ANGPTL4 (ng/ml)	$241/22 \pm 142/76$	$249/66 \pm 134/24$	$*0/83$
انسولین ( $\mu\text{IU/ml}$ )	$9/24 \pm 7/80$	$15/04 \pm 16/76$	$*0/14$
Log Insulin	$0/85 \pm 0/29$	$1/00 \pm 0/37$	$*0/14$
HOMA-IR	$2/18 \pm 2/09$	$3/62 \pm 4/04$	$*0/14$
Log HOMAIR	$0/21 \pm 0/32$	$0/38 \pm 0/37$	$*0/09$
HOMA-B	$114/23 \pm 72/65$	$175/35 \pm 222/45$	$*0/22$
قندخون ناشتا (mg/dl)	$91/45 \pm 8/42$	$97/40 \pm 10/06$	$**0/03$
تری‌گلیسرید (mg/dl)	$88/90 \pm 52/03$	$106/92 \pm 46/87$	$**0/22$
کلسترول (mg/dl)	$168/50 \pm 30/40$	$175/12 \pm 23/94$	$*0/4$
HDL-C (mg/dl)	$48/31 \pm 12/64$	$48/12 \pm 9/82$	$**0/4$
LDL-C (mg/dl)	$102/95 \pm 26/70$	$97/24 \pm 25/47$	$*0/45$
LH	$5/55 \pm 2/86$	$9/71 \pm 5/69$	$*0/03$
FSH	$6/27 \pm 2/20$	$5/28 \pm 2/47$	$*0/15$
LH/FSH	$1/07 \pm 0/87$	$2/33 \pm 1/93$	$*0/07$
تستوسترون	$0/70 \pm 0/26$	$1/00 \pm 0/54$	$*0/02$
DHEAS	$1/79 \pm 0/80$	$2/08 \pm 0/88$	$*0/25$
پرولاکتین	$13/23 \pm 6/57$	$21/66 \pm 11/98$	$*0/05$
کراتینین	$0/79 \pm 0/16$	$0/81 \pm 0/13$	$**0/57$

\*آزمون تی مستقل، \*\*من ویتنی

معناداری میان سطح سرمی ANGPTL4 با پارامترهای لیپیدی وجود نداشت (جدول ۳).

نتایج این مطالعه ارتباط معکوس و معناداری میان سطح سرمی ANGPTL4 با توده بدنی، لگاریتم انسولین، لگاریتم HOMA-IR و FBS نشان داد، اما ارتباط

جدول ۳- ارتباط بین ANGPTL4 با دیگر متغیرها در بیماران با تخمدان پلی کیستیک

FBS	Log HOMA-IR	Log Insulin	BMI
-۰/۳۷	-۰/۴۴	-۰/۴۱	-۰/۲۷
۰/۰۰۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	۰/۰۳

آزمون رگرسیون خطی

## بحث

بیماری تخمدان پلی کیستیک متداول ترین بیماری اندوکراین در میان زنان سن تولید مثل می باشد و با اختلالات تولید مثلی و متابولیسمی شناخته می شود (۲۳). در این مطالعه افزایش معناداری در سطح سرمی FBS ( $p=0/03$ ) مشاهده شد، اما تفاوت معناداری در سطح سرمی انسولین ( $p=0/14$ ) و HOMA-IR ( $p=0/14$ ) در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد. همچنین مطالعه مورین و همکاران (۲۰۰۰) که میزان حساسیت و ترشح انسولین در زنان با تخمدان پلی کیستیک و شاهد مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد که نقص در حساسیت به انسولین بیشتر متوجه زنان با تخمدان پلی کیستیک چاق می باشد و چاقی در زنان با تخمدان پلی کیستیک در یک رفتار افزایشی<sup>۱</sup> به مقاومت به انسولین کمک می کند (۲۴). همچنین در مطالعه بنکداران و همکار (۲۰۱۴) مقاومت به انسولین و سطح سرمی انسولین در سه گروه هیرسوتیسم ایدیوپاتیک، تخمدان پلی کیستیک و سالم تفاوت معناداری نداشت (۲۵).

در مطالعه حاضر افزایش معناداری در سطح سرمی پرولاکتین ( $p=0/05$ ) در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد. مطالعات پیشین نشان می دهد که هیپرپرولاکتینمیای خفیفی در ۳۰-۵٪ از بیماران با تخمدان پلی کیستیک مشاهده شده است و علاوه بر این هیپرپرولاکتینمیای اغلب در این افراد موقت است و شاید تنها ۷-۳٪ از این زنان با تخمدان پلی کیستیک، سطح افزایش یافته از پرولاکتین را به طور مستمر داشته باشند (۲۶، ۲۷). همچنین سزوسلند و همکاران (۲۰۱۵) در

مطالعه بررسی ترشح پرولاکتین در بیماران با تخمدان پلی کیستیک به این نتیجه رسیدند که هیپرپرولاکتینمیای در زنان با تخمدان پلی کیستیک به نظر نمی رسد خیلی بیشتر از افراد سالم باشد و نباید هیپرپرولاکتینمیای را به عنوان یک ویژگی مشخص در زنان با تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفت (۲۸).

در مطالعه حاضر افزایش معناداری در سطح سرمی LH ( $p=0/03$ ) و LH/FSH ( $p=0/07$ ) وجود داشت. همچنین در مطالعه گوپتا و همکاران (۲۰۱۵)، افزایش معناداری در سطح سرمی LH در زنان با تخمدان پلی کیستیک غیر چاق در مقایسه با گروه شاهد گزارش شد (۲۹). مطالعه باناسزوسکا و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که نسبت LH/FSH در زنان با تخمدان پلی کیستیک زمانی در سطح غیر نرمال خواهد بود که بزرگتر از ۲ باشد، هرچند این نسبت LH/FSH را نمی توان به همه زنان با تخمدان پلی کیستیک نسبت داد که در مطالعه حاضر نیز این نسبت ( $2/33 \pm 1/93$ ) بزرگتر از ۲ بود (۳۰).

در مطالعه حاضر سطح سرمی تستوسترون در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش معناداری داشت ( $p=0/02$ ). در مطالعه گوپتا و همکاران (۲۰۱۵) نیز افزایش معناداری در سطح سرمی تستوسترون در گروه با تخمدان پلی کیستیک غیر چاق در مقایسه با گروه شاهد و گروه با تخمدان پلی کیستیک چاق مشاهده شد؛ به طوری که میانگین سطح سرمی تستوسترون در گروه با تخمدان پلی کیستیک غیر چاق (۳۲٪) به طور معناداری بالاتر از گروه با تخمدان پلی کیستیک چاق (۲۰٪) بود (۲۹).

در مطالعه حاضر تفاوت معناداری در سطح سرمی ANGPTL4 ( $p=0/83$ ) در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد که احتمالاً می توان آن را به نرمال بودن توده بدنی زنان با تخمدان پلی کیستیک

<sup>1</sup> synergetic

می‌تواند باعث کاهش ۵۰٪ بافت چربی از طریق فعال کردن لیپولیز و به‌دنبال آن اکسیداسیون اسیدهای چربی در بافت چربی گردد (۳۶).

در مطالعه ایکسیو و همکاران (۲۰۰۵)، بیان بالای ANGPTL4 باعث کاهش معناداری در سطح گلوکز پلاسما و بهبود تحمل گلوکز گردید (۳۷)، در حالی که در مطالعه ماندارد و همکاران (۲۰۰۶) بیان بالای ANGPTL4 خصوصاً بعد از یک رژیم غذایی پرچرب، هیچ اثری بر سطح گلوکز پلاسما نداشت و باعث نقص در تحمل گلوکز شد (۱۰)، اما در مطالعه حاضر ANGPTL4 ارتباط معکوس و معناداری با گلوکز ناشتا نشان داد که ماندارد و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود بیان کردند که این تفاوت اثر ANGPTL4 بر گلوکز پلاسما، ممکن است مربوط به میزان بیان و جایگاه بیان ANGPTL4 باشد (۱۰).

در مطالعه راگ و همکاران (۲۰۱۲) مشخص شد که انسولین در افراد جوان و سالم می‌تواند باعث کاهش ۷۰٪ بیان ANGPTL4 در بافت چربی گردد، در حالی که این اثر در افراد دیابتیک مبتلا به مقاومت به انسولین مشاهده نشد که علت مشاهده افزایش سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین، مربوط به از بین رفتن اثر مهاري انسولین بر ANGPTL4 می‌باشد (۳۸). از سویی دیگر در مطالعه برننس و همکاران (۲۰۱۳) برای اولین بار مشخص شد که تزریق داخل وریدی امولسیون از لیپیدهایی غنی از اسیدهای چرب غیر اشباع، باعث از بین رفتن اثر انسولین در کاهش میزان ANGPTL4 می‌گردد (۱۶). از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، یافتن افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که حداقل ۳ ماه داروی مرتبط با بیماری را دریافت نکرده باشند و یافتن گروه مورد با شاخص توده بدنی نرمال بود. در نهایت با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که اگرچه بیان ANGPTL4 در سطح فیزیولوژیک نقش مهمی در تنظیم متابولیسم چربی‌ها دارد، اما در شرایط بیان بالا و بیش از حد آن، می‌تواند منجر به افزایش سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید و اختلال در متابولیسم لیپیدها گردد، اما از آنجا که در مطالعه حاضر تفاوت معناداری

نسبت داد. مطالعات نشان می‌دهد که این پروتئین یک تنظیم‌کننده متابولیسم لیپیدها است و به‌دنبال بیان آن در سطح فیزیولوژیک از طریق مهار آنزیم لیپوپروتئین لیپاز، تعیین‌کننده مهم غلظت تری‌گلیسرید پلاسما و کلیرانس آن می‌باشد (۳۱، ۳۲). از سویی دیگر مطالعات نشان می‌دهد که ANGPTL4 علاوه بر نقش آن در تنظیم فعالیت‌های متابولیک و غیرمتابولیک، در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک نیز عمل می‌کند (۴، ۹)؛ به‌طوری که در مطالعه کوستر و همکاران (۲۰۰۵) در بررسی موش‌های تراژنیک از نظر ژن ANGPTL4 و تأثیر آن بر متابولیسم تری‌گلیسرید، به‌دنبال بیان بیش از حد ANGPTL4، افزایش سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید و کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز و به‌دنبال نقص در بیان ANGPTL4، کاهش سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید و افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز مشاهده گردید. از سویی دیگر در این مطالعه مشخص شد که عملکرد ANGPTL4 بستگی به جایگاه بیان و وضعیت تغذیه‌ای دارد؛ به‌طوری که عملکرد ANGPTL4 بیشتر به صورت موضعی می‌باشد و دریافت غذاهای پرچرب باعث کاهش تولید و وضعیت ناشتا باعث تحریک تولید بیش از حد ANGPTL4 می‌گردد (۳۳). همچنین در مطالعات پیشین مشخص شد که فراوانی ANGPTL4 در پلاسما با دریافت غذاهای پرچرب و افزایش توده بافت چربی سفید کاهش می‌یابد (۳۴، ۳۵). بنابراین می‌توان گفت که چاقی و افزایش توده چربی، خود زمینه را برای کاهش تولید ANGPTL4 فراهم می‌کند و اما در مطالعه حاضر که تفاوت معناداری در غلظت سرمی ANGPTL4 مشاهده نشد، احتمالاً می‌تواند مربوط به معنادار نبودن سطح سرمی پارامترهای لیپیدی و توده بدنی نرمال در زنان با تخمدان پلی‌کیستیک باشد. در مطالعه حاضر ANGPTL4 ارتباط معکوس و معناداری با توده بدنی، قندخون ناشتا، لگاریتم انسولین و لگاریتم HOMA-IR نشان داد. همچنین در مطالعه روبسیوس و همکاران (۲۰۱۱) در بررسی سطح سرمی و بیان ANGPTL4 در بافت چربی، ارتباط معکوس و معناداری بین سطح سرمی ANGPTL4 با توده بدنی وجود داشت؛ به‌طوری که بیان بالای ANGPTL4



## تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه اجرا شده در دانشگاه علوم پزشکی بوشهر به شماره : ۲۰/۱۸/۷/۱۹۸۰۱ دپ و کد اخلاق IR.BPUMS.REC.1395.131 می باشد. بدین وسیله از حمایت های مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و همچنین از آزمایشگاه مرکزی، مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس، سرکارخانم زهرا سنجیده و سرکارخانم نجمه حاجیان جهت همکاری در انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی می شود.

سطح سرمی پارامترهای لیپیدی مشاهده نشد و از طرف دیگر زنان با تخمدان پلی کیستیک با توده بدنی نرمال بودند، تفاوت معناداری در سطح سرمی ANGPTL4 مشاهده نشد و پیشنهاد می شود که برای بررسی تأثیرات و مکانیسم اثر ANGPTL4 بر سندرم تخمدان پلی کیستیک، مطالعات وسیع تری بر روی این بیماران با توده بدنی غیر نرمال و سطح بالایی از پارامترهای لیپیدی نیز مورد بررسی قرار گیرد.

## نتیجه گیری

سطح سرمی ANGPTL4 در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک با توده بدنی نرمال در مقایسه با گروه شاهد تفاوت معناداری ندارد.

## منابع

1. Lord J, Wilkin T. Polycystic ovary syndrome and fat distribution: the central issue? Hum Fertil (Camb) 2002; 5(2):67-71.
2. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2001; 16(6):1255-60.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19(1):41-7.
4. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. Int J Androl 2006; 29(1):278-85.
5. Akbarzadeh S, Ghasemi S, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Abbasi F, Aminfar A, et al. Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with incidence of PCOS in women with normal BMI. Gynecol Endocrinol 2012; 28(7):521-4.
6. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61(5):946-51.
7. Jalilian N, Haghnazari L, Rasolinia S. Leptin and body mass index in polycystic ovary Syndrome. Indian J Endocrinol Metab 2016; 20(3):324-8.
8. Minoee S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Low birth weight may increase body fat mass in adult women with polycystic ovarian syndrome. Int J Reprod Biomed 2016; 14(5):335-40.
9. La Paglia L, Listi A, Caruso S, Amodio V, Passiglia F, Bazan V, et al. Potential role of ANGPTL4 in the cross talk between metabolism and cancer through PPAR signaling pathway. PPAR Res 2017; 2017:8187235.
10. Mandard S, Zandbergen F, Van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Muller M, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. J Biol Chem 2006; 281(2):934-44.
11. Jonker JT, Smit JW, Hammer S, Snel M, van der Meer RW, Lamb HJ, et al. Dietary modulation of plasma angiopoietin-like protein 4 concentrations in healthy volunteers and in patients with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 2013; 97(2):255-60.
12. Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Meitzner K, Abou-Dakn M, Herrera E. Decreased concentrations of the lipoprotein lipase inhibitor angiopoietin-like protein 4 and increased serum triacylglycerol are associated with increased neonatal fat mass in pregnant women with gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(8):3430-7.
13. Adachi H, Kondo T, Koh GY, Nagy A, Oike Y, Araki E. Angptl4 deficiency decreases serum triglyceride concentrations in low-density lipoprotein receptor knockout mice and streptozotocin-induced diabetic mice. Biochem Biophys Res Commun 2011; 409(2):177-80.
14. Kersten S. Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins. Biochem Soc Trans 2005; 33(Pt 5):1059-62.

15. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(46):17450-5.
16. Brands M, Sauerwein HP, Ackermans MT, Kersten S, Serlie MJ. Omega-3 long-chain fatty acids strongly induce angiopoietin-like 4 in humans. *J Lipid Res* 2013; 54(3):615-21.
17. van der Kolk BW, Goossens GH, Jocken JW, Kersten S, Blaak EE. Angiopoietin-like protein 4 and postprandial skeletal muscle lipid metabolism in overweight and obese prediabetics. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2332-9.
18. Glinborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; 4:281-96.
19. Tjeerdema N, Georgiadi A, Jonker JT, van Glabbeek M, Alizadeh Dehnavi R, Tamsma JT, et al. Inflammation increases plasma angiopoietin-like protein 4 in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014; 2(1):e000034.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6):499-502.
21. Chutia H, Lynrah KG. Association of serum magnesium deficiency with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians* 2015; 7(2):75-8.
22. Nasrat H, Patra SK, Goswami B, Jain A, Raghunandan C. Study of association of leptin and insulin resistance markers in patients of PCOS. *Indian J Clin Biochem* 2016; 31(1):104-7.
23. Chen MJ, Chou CH, Chen SU, Yang WS, Yang YS, Ho HN. The effect of androgens on ovarian follicle maturation: dihydrotestosterone suppress FSH-stimulated granulosa cell proliferation by upregulating PPAR $\gamma$ -dependent PTEN expression. *Sci Rep* 2015; 5:18319.
24. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(6):1266-74.
25. Bonakdaran S, Barazandeh Ahmadabadi F. Assessment of insulin resistance in idiopathic hirsutism in comparison with polycystic ovary syndrome (PCOS) patients and healthy individuals. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2014; 56(6):340-6. (Persian).
26. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res* 2004; 2(1):13-27.
27. Eftekhari M, Dehghani Firouzabadi R, Karimi H, Rahmani E. Outcome of cryopreserved-thawed embryo transfer in the GnRH agonist versus antagonist protocol. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(4):297-302.
28. Szosland K, Pawlowicz P, Lewiński A. Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Neuro Endocrinol Lett* 2015; 36(1):53-8.
29. Gupta N, Radhakrishnan G, Madhu SV, Radhika AG. Comparison of metabolic and endocrinal parameters in obese and nonobese women of polycystic ovarian syndrome with normal controls. *Fertil Sci Res* 2015; 2(1):19-23.
30. Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Białymst* 2003; 48:131-4.
31. Mizutani N, Ozaki N, Seino Y, Fukami A, Sakamoto E, Fukuyama T, et al. Reduction of insulin signaling upregulates angiopoietin-like protein 4 through elevated free fatty acids in diabetic mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(3):139-44.
32. Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, Furukawa H. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2002; 43(11):1770-2.
33. Koster A, Chao YB, Mosior M, Ford A, Gonzalez-De Whitt PA, Hale JE, et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology* 2005; 146(11):4943-50.
34. Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem* 2000; 275(37):28488-93.
35. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704):763-70.
36. Robciuc MR, Naukkarinen J, Ortega-Alonso A, Tyynismaa H, Raivio T, Rissanen A, et al. Serum angiopoietin-like 4 protein levels and expression in adipose tissue are inversely correlated with obesity in monozygotic twins. *J Lipid Res* 2011; 52(8):1575-82.
37. Xu A, Lam MC, Chan KW, Wang Y, Zhang J, Hoo RL, et al. Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(17):6086-91.
38. Ruge T, Sukonina V, Kroupa O, Makoveichuk E, Lundgren M, Svensson MK, et al. Effects of hyperinsulinemia on lipoprotein lipase, angiopoietin-like protein 4, and glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2012; 61(5):652-60.

